Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg an der Lahn
Direktor: Geh. Med. Rat. Prof. Dr. med. E. Kehrer

Untersuchungen zur Ascorbinsäurespeicherungsfähigkeit während der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der
Gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Kurt Köhler

aus Kassel

Marburg 1939
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen
von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 23. Juni 1939

Referent: Geh. Med. Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Seit 1928, als es Szent Györgyi gelang, aus der Nebennierenrinde die Hexuronsäure — später Ascorbinsäure genannt — zu isolieren und einige Jahre später mit dem Vitamin C zu identifizieren, hat die Lehre von den Vitaminen eine solch stürmische Entwicklung durchgemacht, wie wohl kein anderer Zweig der medizinischen Forschung.

In ihrer Konstitution ist die Ascorbinsäure weitgehendst erforscht.

Biologisch gilt sie als Regulator des inneren Geschehens, sie soll die fermentativen und hormonalen Vorgänge, die Permeabilität der Zellen und vor allem die katalytischen Vorgänge unterstützen. Sie übt eine spezifische Funktion an im Körper verlaufenden Reaktionen und an bestimmten Substraten aus.

So fand Karrer und Zehender[1]), daß Ascorbinsäure die Eiweisspaltung durch Kathepsin beschleunigt. Tauber[2]) stellte eine Aktivierung der Lipase durch Vitamin C fest. Durch Bindung an spezifische Proteine mittels Veresterung durch Phosphorsäure synthetisiert der Organismus aus dem zugeführten Vitamin seine Encyme. (Bersin, Lauber, Naffziger)[3]). Nach Purr[4]) beschleunigt Ascorbinsäure durch tierische β-Amylase die Stärkespaltung und die Arginasewirkung. Andererseits wissen wir, daß durch Zugabe von Ascorbinsäure die Blut-, Speichel-, Pancreasdiastase, die Glycerophosphatase[5]) und die Pancreasamylase[6]) gehemmt wird. Die Ascorbinsäure steht weiterhin in innigster Beziehung zu den Dehydrasesystemen und andererseits zu den Systemen der Sauerstoffaktivierung. Sie wirkt also teils hemmend, teils fördernd auf die verschiedensten Fermente ein. Von besonderer biologischer Bedeutung ist die Tatsache, daß das Vitamin C die Aktivität verschiedener Hormone zu steigern vermag. Kreitmaier[7]) fand eine Steigerung der Adrenalinwirkung am isolierten Uterusmuskel durch Ascorbinsäure. Ein antagonistisches Verhalten des Vitamin C zu den Schilddrüsenhormonen scheint nach Demole und Ippen[8]) erwiesen zu sein. Bekannt ist die gegenseitige Schutzwirkung von Adrenalin und Vitamin C aufeinander gegen Oxydation[9]), welche wahrscheinlich für die Funktion der Nebenniere von Wichtigkeit ist.

Das Vitamin C hat ebenso wie die Sekrete der innersekretorischen Drüsen eine für den geregelten Ablauf der Lebensvorgänge unerläßliche Bedeutung. Stepp[10]) wies darauf hin, daß die Vitamine allgemein die Entwicklung der Hormondrüsen beeinflussen.

Daraus ergibt sich, wie schon erwähnt, eine eindeutige Korrelation zwischen dem Vitamin C und den Hormonen untereinander.

Das Vorhandensein der Ascorbinsäure wurde mittels der mannigfaltigen Nachweismethoden, die alle auf der Reduktionsfähigkeit der 1. Ascorbinsäure beruhen, in allen Organen mit innerer Sekretion festgestellt. Wir wissen, daß Ascorbinsäure reichlich im tierischen und menschlichen Organismus in der Nebennierenrinde (Szent Györgyi)[11]), ferner im Hypophysenvorderlappen, in den Luteinzellen des Ovars, im interstitiellen Testikelgewebe und in der Placenta vorkommt. (Giroud, Leblond)[12]). Schon 1933 entdeckte von Euler[13]) im Ovar reichliche Mengen von Vitamin C. Er erklärte sich den großen Schwankungsbereich der Werte durch die physiologischen Schwankungen in der Organfunktion. Durch die quantitativen Untersuchungen von L. Ley[14]) und die histotopochemischen Arbeiten von Tonutti und Matzner[15]) wurde gezeigt, daß der Vitamin C Gehalt der einzelnen Elemente des Ovariums, abgesehen vom Ernährungsfaktor, je nach dem Funktionszustand des Organs wechselt. Am wenigsten Ascorbinsäure war nachzuweisen, wenn keine Zeichen für das Bestehen einer inneren Sekretion vorhanden waren. Der Vitamingehalt nahm zu, sobald reifende Follikel im Ovar festzustellen waren. In den Corpora lutea menstruationis et graviditatis waren die höchsten Werte nachweisbar. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, in der die innersekretorischen Leistungen von der Placenta übernommen werden, war ein Abfallen des Vitamin C Gehaltes feststellbar. Beide Verfasser kamen zu der Überzeugung, daß eine direkte Verwertung des Vitamin C zum Hormonaufbau im Ovar unwahrscheinlich sei; aber daß das Vitamin C im Zusammenhang mit der innersekretorischen Tätigkeit des betreffenden Organs stehe. Für Leber, Niere, Milz, Uterus und Pankreas wurden Werte angegeben, die um ein Mehrfaches unter denen der Nebenniere lagen.

Welche Stellung hat nun das Vitamin C im Rahmen des Gesamtstoffwechsels und welche Faktoren sollen eine Änderung im Vitamin-C-Haushalt des Körpers herbeiführen?

Nach Untersuchungen von Giroud[12]) tritt eine Abnahme des C-Gehaltes in den einzelnen Organen nach mangelhafter Ernährung, im Wachstum, im Alter, nach Infektionen und Intoxikationen, eine Erhöhung nach Überfunktion der betreffenden Organe auf. Guggisberg[16]) stellte bei Vitamin-C-Mangel eine Atrophie und Degeneration der Organe mit äußerer und innerer Sekretion, eine mangelhafte Regenerationsfähigkeit, ein Zurückbleiben des Wachstums, eine Verminderung der Resistenz und eine Störung der Fortpflanzung fest. Findlay[17]), Wamoscher[18]) und Massimello[19]) hatten schon längst eine verminderte Resistenz skorbutkranker Meerschweinchen gegenüber der künstlichen Infektion mit Pneumokokken, Milzbrand,

Typhus, Streptokokken usw. festgestellt. Nach Thaddea[20]) weisen alle Infektionskrankheiten, besonders die Diphtherie Nebennierenrindenveränderungen auf mit Unterfunktion der Rinde; später stellte man auch die Abnahme des Vitamin-C-Gehaltes in der Nebenniere fest und bewies damit, daß die Nebenniere als vitaminhaltiges Organ sich entscheidend an der Infektionsabwehr des Körpers beteiligt. Über das Verhalten des Vitamin C bei Anwesenheit von Bakterien berichten von Gagyi und Ujsaghi[21]). Sie fanden, daß Vitamin C durch Bakterien teils reversibel teils irreversibel oxydiert wird. Man kann den Mangel an Vitamin C im Organismus bei Infektionskrankheiten auf die entgiftende und bindende Tätigkeit des C-Faktors zurückführen. Das Vitamin C geht dabei auch selber zugrunde. Nach Stepp und Schroeder[22]) wird die Resorption von Vitamin C im Magendarmkanal durch Colistämme und Paratyphus B gehindert. Wacholder und Uhlenbrock[23]) stellten bei im Laufsaal gehaltenen Kaninchen, bei verstärkter Muskelarbeit einen erhöhten Gehalt an Acsorbinsäure in der Skelettmuskulatur aber auch in der Muskulatur des Magens, in der Leber, Lunge und Gehirn fest. Sie kamen daher zu der Anschauung, daß durch die erhöhte Funktion eines Organs, wie es im Training der Fall ist, eine Steigerung an reduzierenden Substanzen im Gewebe festzustellen ist.

Bekannt ist, daß der wachsende Organismus größere Vitaminmengen benötgt. In der Gravidität ist der Umsatz an Vitamin C erhöht. Der Bedarf des mütterlichen Organismus an Vitamin C ist in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und in der Laktationsperiode nach Gaethgens[24]) erheblich größer als bei Nichtgraviden. Nach Vogt[25]) bestimmt der Gehalt der Nahrung an Vitamin C die intrauterine und auch die erste Zeit der postnatalen Entwicklung. Der Übergang des Vitamin C auf den Foetus erfolgt durch den Nabelschnurkreislauf. Bei Vitamin C freier Nahrung würden überhaupt nur 50 % der Meerschweinchen trächtig und die Erscheinungen des Skorbuts seien stärker ausgeprägt als bei Nichtgraviden. Von den trächtig gewordenen Tieren sollen wiederum 50 % abortieren. Der Bestand des Muttertieres an Vitamin C sei ausschlaggebend für die Entwicklung des Foeten. Das Muttertier gebe aber nur bis zu einer gewissen Grenze Vitamin C ab. Es behalte für sich eine Vitamin C Reserve. Deshalb würden bei den Muttertieren fast keine klinischen Mangelerscheinungen auftreten, im Gegensatz zu den Foeten. Erhalte die Frucht kein Vitamin C mehr, so höre ihr Wachstum auf, sie stirbt ab. Kurz nach der Geburt soll der Foet nur lebensfähig sein, wenn er eine gewisse Menge an Ascorbinsäure mit auf die Welt bringt.

Die Fragen der Vitamin-C-Speicherung, der angeborenen Reserven, die Möglichkeiten einer Vitaminsynthese werden seit langem

in der Literatur erörtert. O' Hara und Hauck[26]), Baumann und Rappold[27]) und Wiedenbauer und Kühner[28]) zeigten, daß die Gewebe imstande sind, die Ascorbinsäure auf längere Zeit zu speichern. Jacobsen[29]) und Zilva[30]) kamen zu der Anschauung, daß durch den hohen Vitamin-C-Gehalt bedingt der Dünndarm, die Leber und die Nebenniere der Ort sei, in denen Vitamin C selektiv gestapelt wird. Nach Neuweiler[31]) besitzt die menschliche Placenta die Fähigkeit, das Vitamin C zu speichern, um bei Bedarf das Vitamin durch Übertritt durch das venöse Blut an den Foeten abgeben zu können. Caffier und Ammon[32]) lehnten die menschliche Placenta als Speicherungsorgan ab, fanden allerdings beim physiologischen Ablauf der Schwangerschaft für die Placenta vom Kaninchen nach verschiedenen Methoden Werte, die zwischen 20—55 % schwankten. Der hohe Vitamin-C-Gehalt der Placenta spräche nicht dafür, daß es sich bei der Placenta nur um ein gewöhnliches Durchgangsorgan für die Ascorbinsäure handele, sondern sie wird als eine Depotstelle für den Foeten angesehen. L. Ley[14]) kann sich der Ansicht, daß die Nebenniere, Placenta und das Ovar als Speicherorgane für den Foeten und das Neugeborene aufzufassen sind, nicht anschließen. Er gibt an, daß für diese Organe die Ascorbinsäure Voraussetzung für ihre innerseketorische Leistungsfähigkeit sei. Nach Baumann[27]) besitzt auch der kindliche wachsende Organismus die Fähigkeit, das Vitamin C zu speichern. Die embryonale Nebenniere soll übrigens schon Vitamin C zu speichern imstande sein (Stepp, Kühner, Schroeder: „Die Vitamine"). Durch Untersuchungen Neuweilers[31]) wurde gezeigt, daß das Kind mit Reserven an Vitamin C geboren wird.

Rohmer, Beszenonoff und Stoerr[33]) fanden trotz Vitamin C freier Nahrung bei Säuglingen noch ein Anstieg bezw. Gleichbleiben des Vitamin-C-Spiegels im Urin und folgerten daraus, daß der gesunde Säugling in den ersten Lebensmonaten imstande ist, aktiv beträchtliche Mengen von Vitamin C zu synthetisieren. Zu derselben Annahme kamen Plaut und Bülow[34]) beim Kaninchen, da man trotz Vitamin C freier Ernährung zu keiner höhergradigen Verarmung im liquor cerebrospinalis kam. Mouriquand und Schoen[35]) haben festgestellt, daß Meerschweinchen bei Vitamin C armer Kost in der Schwangerschaft fast nie an Skorbut erkrankt sind. Es scheint, als ob der Foetus imstande wäre, das Vitamin C zu synthetisieren, um dadurch die Mutter zu schützen. Gegen eine Synthese wendet Neuweiler[36]) ein, daß die Natur wohl nicht für eine relativ reichliche Vitamin-C-Zufuhr in der Frauenmilch gesorgt hätte, wenn der Säugling das Vitamin C selber zu synthetisieren in der Lage wäre. Nach Gaehtgens[37]) ist der menschliche Organismus zur Eigensynthese der Ascorbinsäure nicht befähigt, wohl aber sind eine Reihe von Tieren, so die Ratten, Kanin-

chen und Tauben, in der Lage, aus Kohlehydraten in der Leber Vitamin C zu bilden.

Die chemischen Untersuchungsmethoden gestatten nicht, näheren Einblick in die Zellvorgänge zu nehmen. Tonutti[38]) konnte als erster Deutscher mit einer histotopo-chemischen Methode zeigen, daß die Vitamin-C-Aufnahme der Zelle über den Golgi-Apparat, der in seiner Grundsubstanz aus Eiweißkörpern und Lipoiden besteht, erfolgt. Am Golgi-Apparat wird die Ascorbinsäure reduziert und kondensiert und dann an ein Plasmasubstrat, dem offenbar die Rolle eines Schutzstoffes zufällt, gebunden, in das Plasma abgestoßen. Auch nach Lampa[39]) reguliert der Golgi-Apparat vor allem den Zellstoffwechsel wasserlöslicher Substanzen sowie in der Passage als auch in der Aufnahme für den Eigenbedarf. Es zeigte sich (nach Tonutti[38]), daß der Vitamin-C-Gehalt der Zellen von der Arbeitsleistung abhängt und in ähnlicher Weise ansteigt wie der Sauerstoffbedarf. Es ergibt sich immer ein hoher Vitamin-C-Gehalt der Zellen, wenn es gelingt, eine Phase gesteigerter Arbeitstätigkeit der betreffenden Zellen oder Organe zu erfassen (Tonutti[38]). Bei geringerer Arbeitstätigkeit der Zellen liegt das Vitamin C nicht im Golgi-Apparat selbst, sondern in der Golgi-Zone. Versucht man, durch hohe Vitamin-C-Gaben die Zelle zu erhöhter Funktion anzuregen, so reagiert sie nicht mit einer Leistungssteigerung. Durch erhöhte Zufuhr ist eine intensivere Beladung des Golgi-Apparates nicht zu erzielen. Eine echte Speicherung scheine nur in mesenchymalen Anteilen innersekretorischer Organe stattzufinden. Nebennierenrinde, Hodenzwischenzellen und die Deciduazellen der Placenta kommen als solche wahren Speicher in Frage. Allerdings sei eine echte Speicherung latent ruhender Vitamin-C-Vorräte in einem Organ nichts weiter als der Betriebsstoff der Zelle, um die Funktionskraft des betreffenden Organes für kurze Zeit aufrechtzuerhalten.

Bei physiologischen Vorgängen, die mit einer starken Arbeitsleistung der Zellen und Organe verknüpft sind, läßt sich, wie schon erwähnt, in den betreffenden Organen ein Mehrverbrauch von Vitamin C bezw. eine Erhöhung des Vitamin-C-Gehaltes feststellen. Die Fortpflanzung in ihrer Gesamtheit ist ein gewaltiger physiologischer Vorgang, in der Form und Funktion der Gewebe und Organe umgestellt werden müssen. Zellteilung, Wachstum und hormonale Vorgänge bestimmen die Energiemengen, die nötig sind, um die Organe im physiologischen Rahmen funktionstüchtig zu erhalten.

Eine reihenmäßige direkte quantitative Durchuntersuchung der Organe auf ihren Vitamin-C-Gehalt in verschiedenen Schwangerschaftsabschnitten liegt bis jetzt noch nicht vor. Es interessiert nun zu wissen:

1. Sind die Organe der Mutter und der Foeten während der Schwangerschaft und in der Stillperiode in der Lage, das Vitamin C zu speichern, selbst zu synthetisieren oder steht die Ascorbinsäure im Zusammenhang mit der Funktion innersekretorischer Organe?
2. Kann man durch zusätzliche Vitamin-C-Gaben die Ascorbinsäure in den Organen auf längere Zeit deponieren, um auf diese Weise ein Vitamin-C-Defizit während der Gravidität und der Laktationsperiode zu vermeiden?
3. Welche Bedeutung hat der Vitamin-C-Entzug in der Schwangerschaft auf den C-Gehalt der Organe?

Wir haben als Versuchstiere geschlechtsreife weibliche, zum Teil aus einem Wurf abstammende Kaninchen genommen. Die Tiere wurden einheitlich ernährt, sie erhielten eine Standartkost von 200 Gramm Rüben und nach Belieben feuchte Kleie. Der Vitamin-C-Gehalt dieser Nahrung war als ausreichend anzusehen.

Zur Durchführung der Versuche trafen wir folgende Einteilung:

1. Gehalt der Organe an Vitamin C von unbelasteten und belasteten Kaninchen in der Schwangerschaft.

Wir teilten die Tiere in zwei Gruppen ein. In der Gruppe A wurden unbelastete Tiere in den verschiedensten Schwangerschaftsabschnitten auf ihren Vitamin-C-Gehalt in Nebenniere, Ovar, Placenta, Leber, Niere, Milz, Uterus, Pankreas und ihrer Foeten untersucht, während in Gruppe B dieselben Untersuchungen an mit Vitamin C belasteten Tieren vorgenommen wurden.

Gruppe B erhielt pro die 50 mg Vitamin C in Form von Redoxon-Roche intramuskulär. Wir begannen mit den Injektionen 5 Tage vor dem Belegen. Am Tag der Organuntersuchung wurde nicht mehr injiziert.

Von den Tieren der Gruppe A blieben 3 Tiere unbelegt, um den Organgehalt an Vitamin C von nichtschwangeren geschlechtsreifen Tieren zu Kontrollzwecken zu haben. Von den übrigen Tieren einer jeden Gruppe wurden am 9., 18. und 27. Schwangerschaftstage je 3 Tiere und am 5. Tage nach dem Werfen die letzten zwei Kaninchen auf ihren Vitamin-C-Gehalt in den Organen untersucht.

Davon unabhängig gelangten die Organe dreier infantiler Kaninchen von etwa 10—14 Wochen zur Untersuchung.

II. Zusätzliche Belastung bei nichtschwangeren aber ausreichend mit Vitamin C ernährten Tieren.

1. Ein Kaninchen wurde 14 Tage mit 50 mg Redoxon pro die (insgesamt 700 mg) belastet.

2. Zwei Tiere erhielten 32 Tage 50 mg Vitamin C pro die (insgesamt 1600 mg).
3. Einem Tier wurden 30 Tage täglich 100 mg (insgesamt 300 mg) injiziert.

III. Vitamin-C-Gehalt der Organe bei Vitamin C frei ernährten Kaninchen in der Schwangerschaft.

Drei Tiere erhielten als Vitamin C freie Kost feuchte Kleie. Die Tiere wurden 4 Tage nach dem Werfen geschlachtet, um die Organe auf ihren Ascorbinsäuregehalt hin zu untersuchen.

Methode:

Das Vitamin C kann mit biologischen, histochemischen und chemischen Methoden nachgewiesen werden. Als spezifische Bestimmungsmethode gilt nach Neuweiler[40]) die biologische Testmethode am Meerschweinchen. Sie ergibt aber für quantitative Versuche eine zu geringe Genauigkeit, da immerhin mit einer Fehlergrenze von 10—20 % zu rechnen ist.

Bei den histochemischen Methoden ist eine quantitative Auswertung des Vitamin C kaum möglich.

Alle bisher angegebenen chemischen Methoden gründen sich auf das starke Reduktionsvermögen der Ascorbinsäure. Da sie noch andere reduzierende Substanzen, hier sind zu nennen: Sulfhydrylverbindungen, Ferrosalze, Cystein, Gluthation, Thiosulfat, Thionin und dergleichen mehr, miterfassen, gibt es bis jetzt noch keine spezifische Methode zum Nachweis der Ascorbinsäure. Aus der Erfahrung, daß das Vitamin C in einem noch so sauren Milieu zu reduzieren in der Lage ist, während fast alle sonst bekannten reduzierenden Stoffe der Gewebe ihre Reduktionsfähigkeit einbüßen, sind die meisten Methoden aufgebaut. Da für unsere Versuche relative Werte genügen, griffen wir aus der Masse der Nachweisverfahren, die von Woodward und Frey empohlene und von Wacholder[41]) und Mitarbeitern verbesserte Methode heraus. Sie unterscheidet sich von den anderen Methoden dadurch, daß sie als Enteiweißungsmittel Sulfosalicylsäure zusetzt, die viel saurere Filtrate von einem pH von nur 1,2—1,3 liefert, als die von Fujita[42]) angegebene Trichloressigsäure und Metaphosphorsäure.

Methodik:

Wiegen des zu untersuchenden Organs auf großer Torsionswaage (möglichst 0,3—2,5 gr). Zerkleinern und zerreiben des Organs mit Quarzsand und bidestilliertem Wasser im Porezellanmörser. In eine Schüttelmensur kommt der Extrakt und ein Volumen Sulfosalicylsäure und wird auf die zehnfache Organgewichtsmenge verdünnt.

Nach $^1/_2$stündigem Stehenlassen unter mehrfachem Durchschütteln wird scharf zentrifugiert und filtriert. Auf 2 ccm Filtrat kommt 0,3 ccm einer 5prozentigen Formalinlösung. Das Filtrat bleibt so $1^1/_2$ Stunde stehen. Zu 2 ccm Filtrat wird 0,5 ccm 4prozentiger Sulfosalicylsäure, ca. 5 Tropfen 1prozentiger Stärke und unmittelbar vor der Titration 0,5 ccm einer frisch zubereiteten 5prozentigen KJ.-Lösung zugegeben.

Titriert wird mit einer n/1000 KJo_3-Lösung bis zum Eintritt leichter Blaufärbung.

Wir haben den größten Wert darauf gelegt, nur ganz frisches Untersuchungsmaterial zu verwenden, weil das Vitamin C bei längerem Stehen sich oxydiert.

Nebenniere, Placenta, Milz, Ovarien und das Pankreas wurden immer als ganze Organe verarbeitet, von der Leber, der Niere und dem Uterus konnten wir nur ein entsprechendes Stück untersuchen. Der Foetus wurde am 18. Tage in toto auf seinen Vitamin-C-Gehalt hin untersucht, am 27. Tage konnten wir nur den halben Foeten verarbeiten.

Wir titrierten möglichst rasch, der Umschlagspunkt trat außer der Leber überall prompt ein. Die an sich schon etwas bläuliche Farbe des Leberextraktes und die etwas ziehende Reaktion erklären den großen Schwankungsbereich unserer Leberwerte. Bei den Organen, von denen immer nur ein Stück untersucht werden konnte, ist ebenfalls mit verschiedenen Werten zu rechnen. Wir nahmen an jedem Filtrat, wo es die Menge erlaubte, doppelte Bestimmungen auf Vitamin C vor und gaben in unseren Tabellen die Mittelwerte an.

Tabelle 1.

Gruppe A: Unbelastete Kaninchen.

(Vitamin C Gehalt in mg %)

Organe	Infant. Kaninchen		Nichtgrav. geschl. reif		9. Tag d. Grav.		18. Tag d. Grav.		27. Tag d. Grav.		Wochenbett 5. Tag	
Leber	26,3 25,0 22,4	M. W. 24,6	20,0 22,6 20,5	M. W. 21,0	32,7 26,8 29,3	M. W. 29,6	18,9 26,0 28,4	M. W. 24,4	18,9 16,4 30,9	M. W. 22,1	23,0 24,8	M. W. 23,9
Niere	15,3 18,1 12,5	15,3	10,1 11,4 11.8	11,1	10,2 9,2 10,5	10,0	9,2 15,1 13,5	12,9	12,2 10,5 13,5	12,1	12,6 11,3	12,0
Milz	39,5 26,4 38,1	34,7	33,6 52,0 19,1	34,9	24,3 35,2 36,9	32,1	31,5 37,7 45,3	38,2	21,9 35,6 44,0	33,8	32.2 38,1	35,2
Uterus	38,6 23,4 38.5	33,5	33,0 31,0 28,2	30,7	25,6 23,9 27,3	25,6	19,7 18,9 23,1	20,6	22,6 21,8 22,6	22,5	36,1 26,0	31,1
Nebenniere	136,0 104,8 112,4	117,7	140,4 105.0 122,6	122,7	159,5 144,6 145,5	149,8	147,4 213,8 169,8	177,0	223,0 185,6 239,5	216,0	161 0 194,7	177,4
Ovarien	14,5 43,2 14,5	24,1	47,0 35,5 40,2	40,9	52,5 45,3 43,4	47,1	48,6 69,6 67,9	62,1	36,9 62,5 55,8	51,6	48,8 46,6	47.7
Placenta							35,6 44,4 44,4	41,5	51,9 43,0 40,1	45,0		
Foet					21,0 13.8 22.2	19,0	18.9 19,2 20,4	19,5	18,0 16,8 16,1	17,0		
Pankreas	24,0 25,0	24,5	33,2		37,7		38,6		35,6 41,7	38,7		

I. Gruppe A.

Während die Werte fast aller Organe sich mit den durch anderer Autoren gefundenen Werte decken, liegen die Werte der Nebenniere bei uns bedeutend tiefer als bei Wacholder und Podesta[41]), die nach verschiedenen Methoden Werte von 300—350 mg % fanden. Nach Plaut und Bülow[34]) beträgt der Vitamin-C-Gehalt 300—400 mg %. Giroud[12]) stellte den Vitamin-C-Gehalt um 250 mg % fest. Die Nebenniere hat nach unseren Untersuchungen einen Gehalt von 105—140 mg %. Der Vitamin-C-Gehalt des Ovars beträgt 40,9 mg % und liegt um 66,7 % unter dem der Nebenniere.

Beim infantilen Kaninchen lagen unsere Werte im Gegensatz zu Malmberg und von Euler[43]), die in jugendlichen Organen höhere C-Werte als in älteren fanden, auf gleicher Höhe mit denen geschlechtsreifer Versuchstiere. Nur für das Ovar und das Pankreas ergibt sich eindeutig eine Abweichung. Wir fanden für das Ovar im Durchschnitt 24,1 mg %. Der Wert liegt um 41,1 % tiefer als beim geschlechtsreifen Tier. Für das Pankreas stellten wir 24,5 mg % fest. Dieser Wert deckt sich mit dem von Tauber[44]) und Mitarbeitern angegebenen.

In den verschiedenen Schwangerschaftsabschnitten und in der Laktationsperiode machen die Werte für Leber, Niere, Milz, Uterus und Pankreas keine beachtenswerten Schwankungen durch. Sie bleiben auf gleicher Höhe mit denen nichtgravider Tiere. Anders verhalten sich die Organe mit innerer Sekretion. Die Nebenniere steigt bereits am 9. um 22,1 %, vom 9.—18. um 18,2 % und vom 18.—27. Schwangerschaftstage um 22 %; vom 27. Tag bis zum 5. Tag im Wochenbett fällt der Wert um 17,8 %. Vom nichtgraviden geschlechtsreifen Tier bis zum 27. Tag der Schwangerschaft steigt der Vitamin-C-Gehalt um 76 % an. Beim Ovar kann man ein Ansteigen des Vitamin-C-Gehaltes am 9. und 18. Schwangerschaftstage feststellen. Im letzten Drittel der Schwangerschaft ergibt sich ein stetes Sinken der Werte. Der Wert am 5. Tag im Wochenbett gleicht bereits wieder dem vom 9. Tage der Schwangerschaft.

Über die Placenta läßt sich nur etwas vom 18. und 27. Tage aussagen. Am 9. Tag war es leider nicht möglich, das Organ präparatorisch darzustellen. Die Placentawerte schwanken zwischen 35—52 mg % und entsprechen denen von Caffier und Ammon[32]).

Am 18. und 27. Tage fanden wir für den Foeten Werte von 16 bis 22 mg %. Da uns am 9. Tag der Gravidität nicht gelang, Foet und Placenta getrennt zu präparieren, mußten wir den Fruchtsack samt Inhalt auf seinen Vitamin-C-Gehalt hin untersuchen. Die Werte des Fruchtsacks glichen denen der Foeten vom 18. und 27. Tage.

Tabelle 2.

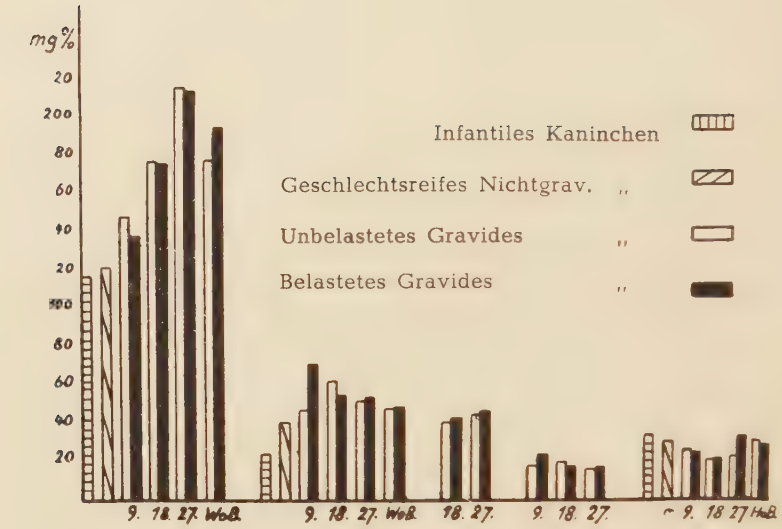
Gruppe B: Belastete Kaninchen.

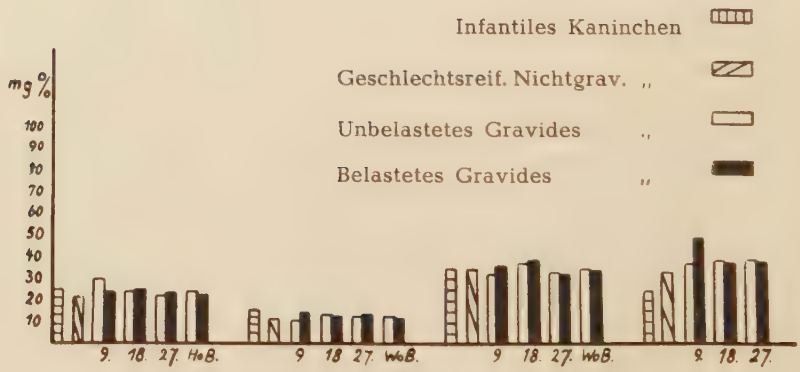
(Vitamin C Gehalt in mg %)

Organe	9. Tag der Grav.		18. Tag der Grav.		27. Tag der Grav.		Wochenbett 5. Tag	
Leber	18,9 27,7	M. W. 23,3	26.8 24,5 24,0	M. W. 25.1	21,8 22,6 26.6	M. W. 23,7	21,8 22,2	22,0
Niere	13,2 14,3	13,8	13.8 12,1 10,5	12,2	12,2 13.1 13.5	12,9	10,9 11.8	11,4
Milz	34,0 37,3	35,7	46.1 42,1 30,2	39,5	20,9 34.8 40,5	32,1	36.2 32,7	34.4
Uterus	18,5 30,6	24,5	25,6 19,7 19,3	21,5	34.4 33,5 32,2	33,4	31,8 25.2	28,5
Nebenniere	144,2 132,7	138,5	156,9 151,4 222,0	176,7	223,4 173,3 245.5	214,1	196,7 193,8	195,3
Ovarien	77,9 63,3	70,6	55.8 47,4 61,2	54,8	49.2 56,2 54,0	53,1	47,0 48,4	47,7
Placenta			41,7 44,4 44,0	43,3	49.2 49,6 44.8	47,9		
Foet	23,9		20,1 17,2 17,6	18,3	17,9 17.9	17,9		
Pankreas	49,5		38,6 36,5	37,6	38,0			

I. Gruppe B.

Durch die Belastung ist in keinen der untersuchten Organe eine Erhöhung des Vitamin-C-Gehaltes festzustellen. Sämtliche Organwerte liegen fast auf gleicher Höhe wie die unbelasteter Tiere. Ein von der Belastung unabhängiges Ansteigen der Vitamin-C-Werte der Nebenniere im Verlaufe der Schwangerschaft wird durch diese Gruppe bestätigt. Für das Ovar werden dieselben typischen Vitamin-C-Werte wie bei den unbelasteten Tieren gefunden. In der Placenta scheint am 27. Schwangerschaftstag der Ascorbinsäuregehalt leicht erhöht zu sein. Aus den Werten der unbelasteten Tiere geht das nicht deutlich hervor. (Siehe Abbildung 1 und 2.)





Vergleichende Säulendarstellung von unbelasteten und belasteten Kaninchen in verschiedenen Schwangerschaftsabschnitten.

Kann man aus diesen Werten auf eine Speicherungsfähigkeit für das Vitamin C schließen?

Es steht fest, daß der Vitamin-C-Gehalt der innersekretorischen Organe des schwangeren Organismus im Vergleich zum nichtschwangeren größer geworden ist. Die physiologische Bereitstellung größerer Mengen von Ascorbinsäure in diesen Organen während der Gravidität ist durch eine erhöhte Stoffwechselbeanspruchung im Sinne fermentativer und hormonaler Vorgänge zu erklären. Die Ascorbinsäure wird im Organismus im Rahmen des gesamten Stoffwechselprozesses dem Grade des physiologischen Bedarfs entsprechend eingeschaltet.

Für das Ovar ist, wie auch schon Ley und Tonutti[14]) festgestellt haben, eine Speicherungsfähigkeit abzulehnen. Der Gehalt an Vitamin C ist abhängig von der Funktionsphase, in der sich das Organ befindet. Am wenigsten Ascorbinsäure konnten wir im Ovar vom infantilen Tier nachweisen. Der Wert vom nichtgraviden aber geschlechtsreifen Tier liegt schon 41,1 % über dem des infantilen. Der Vitamin-C-Gehalt des Ovars verläuft u. E. proportional den innersekretorischen Leistungen dieses Organs. Daher ist auch der Abfall des Vitamin-C-Gehaltes im letzten Drittel der Schwangerschaft zu erklären, in dem die Placenta die Funktion des Ovars, d. h. die Bildung des Follikel- und Corpus luteumhormon übernimmt.

Die hohen aber am 18. und 27. Tage fast gleichen Werte der Placenta sprechen dafür, daß durch dieses Organ eine Versorgung des Foeten stattfindet. Wir nehmen an, daß durch die Placenta ein kontinuierlicher Vitamin-C-Strom zum Foeten fließt. Neuweiler[31]) fand eine Abhängigkeit des Gehaltes der Placenta an Ascorbinsäure von der Ernährung der Mutter. Die Placenten der Mütter, die vor der Geburt Vitamin C in Form von Redoxon-Roche erhielten, wiesen einen höheren Gehalt an reduzierenden Substanzen auf als die unbelasteten. Wir können eine stärkere Erhöhung durch Belastung an unseren Kaninchen nicht feststellen. Neuweiler[31]) gab als prozentualen Gehalt der Placenta in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten für die jungen Placenten einen höheren Titrationswert an als für die alten. Auch dieses können wir nach unseren Werten nicht bestätigen.

Es ist dagegen anzunehmen, daß gegen Ende der Schwangerschaft der Vitamin-C-Gehalt der Placenta etwas größer wird, um den vermehrten Bedarf des Foeten zu decken und um bei der starken Hormontätigkeit der Placenta gegen Ende der Schwangerschaft mitwirken zu können. Bestätigt wird diese Annahme durch Untersuchungen Kirchbrücher's (Dissertation) an der hiesigen Klinik über Vitamin-C-Ausscheidung im Urin während der Schwangerschaft, die im letzten Drittel der Gravidität ein Defizit ergaben, das

auf eine erhöhte Hormonproduktion von Seiten der Placenta zurückgeführt wird.

Tonutti und Plate[45]) untersuchten ebenfalls das Vorkommen der Ascorbinsäure in der Placenta. Mit ihrer histochemischen Methode konnten sie Aufschluß geben über die Frage, ob die Placenta Vitamin C in ihrer Eigenschaft nur als Durchgangsorgan oder in Bezug auf ihre funktionelle Leistung enthält.

Sie wiesen in den Stromazellen wie auch im Syncytium des foetalen sowie des mütterlichen Teiles der Placenta bei normaler Ernährung der Mutter reichliche Mengen an Ascorbinsäure, gebunden an den Golgi-Apparat, nach. Unter aktivster Mitarbeit über den Golgi-Apparat werden allerdings diese Zellen relativ rasch passiert. Tonutti kann sich daher nicht der Meinung Neuweilers[31]) anschließen, der eine Depotfunktion der Placenta annimmt. Die Decidua enthalte allerdings große Mengen an Vitamin C; es könne sich hier um eine echte Speicherstätte für den Foeten handeln. Der Durchtritt von Vitamin C durch die Placenta sei nicht nur eine einfache Diffusion und Osmose, sondern es handele sich um eine Arbeitsleistung unter aktiver Mitarbeit des Protoplasmas.

Die Nebenniere, die entwicklungsgeschichtlich und durch ihre innigsten hormonalen Beziehungen dem Ovar und der Placenta nahe stehen (E. Kehrer: Endokrinologie für den Frauenarzt), zeigt die deutlichsten Veränderungen. Wir können auch dieses Organ nicht als eine Speicherstätte für den Foeten ansehen, sondern nehmen vielmehr an, daß für alle diese Organe die Ascorbinsäure Voraussetzung für ihre innersekretorische Leistungsfähigkeit ist. Umgekehrt scheint der Bedarf dieser Organe an Ascorbinsäure umso größer zu sein, desto größer die an das Organ gestellten Anforderungen sind. Die Ascorbinsäure geht u. E. parallel der innersekretorischen Tätigkeit dieser Organe. Wir wissen, daß im Wochenbett die innersekretorische Tätigkeit und die Hormonproduktion wieder zurückgehen. Das gleiche läßt sich auch aus unseren Wochenbettwerten für das Vitamin C ablesen. Nach Tonutti[45]) sei die Ascorbinsäure nichts weiter als der Betriebsstoff für die Zelle zur Synthese irgendwelcher Substanzen. Es sei eine Einschaltung in den Atemvorgang der Zelle als Biokatalysator als wahrscheinlich anzunehmen. Ley[14]) gibt die Vitamin C Reaktion als einen Gradmesser des Arbeitszustandes einer Zelle an.

Leber, Niere, Milz, Uterus und Pankreas machen durch die Schwangerschaft keine Änderung ihres Vitamin-C-Gehaltes durch. Das in diesen Organen nachgewiesene Vitamin C dient wahrscheinlich nur zur Erhaltung ihrer Zellfunktionen.

Über den Foeten läßt sich im Verlaufe der Schwangerschaft wenig aussagen, da wir durch die Kleinheit der Foeten keine

Organuntersuchung vornehmen konnten. Wir müssen uns begnügen festzustellen, daß in der Wachstumsperiode keine Änderung des Gesamt-C-Gehaltes im Organismus eintritt.

Aus den Gewichten der innersekretorischen Organe konnten wir ersehen, daß gleichzeitig mit der Erhöhung des C-Gehaltes eine Vergrößerung des betreffenden Organs einhergeht oder umgekehrt, daß der Vitamin-C-Gehalt oder die innersekretorische Leistungsfähigkeit eines Organs von Größe und Gewicht des betreffenden Organs abhängig ist.

Wir fanden für funktionslose Ovarien Gewichte von 0,3—0,45 gr. Auf der Höhe ihrer Funktion wogen sie etwa 0,7 gr und mehr. Die Gewichte der Nebennieren mit normalem Vitamin-C-Gehalt schwankten zwischen 0,2—0,4 gr. Zu 0,46 gr Nebenniere gehört z. B. ein Vitamin-C-Gehalt von 169,8 mg %, zu 0,81 gr ein Vitamin-C-Wert von 222 mg %.

II.

Tabelle 3 bestätigt für nichtschwangere Tiere, was wir schon für schwangere Tiere aus Tabelle 2 ersehen konnten.

Trotz einer verschieden hohen Gesamtbelastung und trotz verschiedener Tagesdosen ist keine Veränderung im Vitamin-C-Gehalt

Tabelle 3.

II. Belastete nichtschwangere Tiere

(Vitamin C Gehalt in mg %)

Organe	Unbel. Kaninch. Mittelw.	Bel. mit insges. 700 mg.	Bel. mit insges. 1600 mg		Bel. mit insges. 3000 mg Redoxon-Roche
Leber	21,0	17,6	25.2	26.0	19,7
Niere	11,1	10,1	11,3	13,0	11,3
Milz	34,9	26,0	34,9	28.1	21,4
Uterus	30,7	24,7	28,5	28,5	21,8
Nebenniere	122,7	130,0	140,0	157,3	144,6
Ovarien	40,9	32,7	35,2	44,5	32,7
Pankreas	33,2				34,7

Tabelle 4.

III. Vitamin C frei ernährte Kaninchen

Wochenbett 4. Tag.
(Vitamin C in mg. %)

Organe	1. Kaninchen	2. Kaninchen	3. Kaninchen	M. W.	Unbel. Kaninchen im Wochenbett M. W.
Leber	13,6	12,9	17,3	14,6	23,9
Niere	9,4	10,2	12,9	10,8	12,0
Milz	22,2	25,8	27,9	25,3	35,2
Uterus	22,2	25,3	26,7	24,7	31,1
Ovarien	40,8	54,0	43,5	46,1	47,7
Nebenniere	115,2	128,9	99,1	114,4	177,4
Pankreas	34,0				

der Organe zu erbringen. Es steht also fest, daß bei ausreichender Vitamin-C-Nahrung nach Mehrbelastung keine Ascorbinsäuredepots in den Organen angelegt werden können.

III.

Bei Vitamin C frei ernährten Kaninchen im Wochenbett lagen die Vitamin-C-Werte von Nebenniere und Leber ca. um 100 % unter denen in Gruppe I A und B ermittelten. Der Vitamin-C-Gehalt von Niere, Milz, Uterus, Ovarien und Pankreas zeigt keine Besonderheiten.

An den Neugeborenen waren klinisch keine Vitamin-C-Mangelsymptome zu finden. Einige Muttertiere, die nicht unter unsere Versuchsanordnung fielen, aber Vitamin-C-frei ernährt waren, abortierten kurz vor Ende der Schwangerschaft.

Es ist möglich, daß die Leber und evtl. auch andere Organe bis zu einem gewissen Grad in der Lage sind, von ihrem Bestand an Ascorbinsäure, falls dem Körper nicht genügend Vitamin C zugeführt wird, gewisse Mengen den innersekretorischen Organen zur Erhaltung ihrer Funktion zur Verfügung zu stellen. Der Vitamin-C-

Gehalt der Organe von ausreichend mit Vitamin C ernährten Tieren wird immer ein derartiger sein, um auch in Vitamin-C-Mangelzeiten mit den vorhandenen Vorräten eine zeitlang die Funktion der Zellen aufrechtzuerhalten. Würde die Vitamin-C-freie Ernährung auf längere Zeit ausgedehnt, so würden sich nach gewisser Zeit innersekretorische Störungen und hormonale Ausfallserscheinungen bemerkbar machen. An eine Vitaminsynthese ist nicht zu denken; der enorme Sturz des Vitamin-C-Gehaltes von Leber und Nebenniere beweist dieses zur Genüge.

Am Meerschweinchen traten nach Erfahrungen von Demole und Reichsstein[46]) folgende Störungen bei Vitamin-C-Mangelkost auf:

In den ersten 15 Tagen nehmen die Tiere stark an Gewicht zu, es tritt dann ein fortschreitender Gewichtsverlust ein, der nach 2—3 Wochen unter stürmischen Skorbuterscheinungen zum Tode führt. Der Vitamin-C-Gehalt der Nebenniere und der Leber fällt bis zu einem Minimum.

Bei Tieren mit großer Freßlust würde der Vitamin-C-Vorrat des Organismus schneller aufgebraucht, als bei Tieren, die wenig fressen. Bei Tieren, die schon zu Beginn des Versuches an Vitamin-C-Mangel leiden, treten die Skorbutsymptome früher auf.

Zusammenfassung.

1. Eine direkte Speicherung in den Organen während der Schwangerschaft ist nicht anzunehmen. Die hohen Werte von Nebenniere, Placenta und Ovar sprechen für den innigen Zusammenhang der Ascorbinsäure mit den Organen innersekretorischer Funktion. Die Ascorbinsäure ist ausschlaggebend für die innersekretorische Leistungsfähigkeit dieser Organe.

Die Steigerung der Vitamin-C-Werte von Nebenniere, Placenta und Ovar geht proportional der innersekretorischen Leistung dieser Organe.

Die Placenta wird außerdem als Durchgangsorgan für die Ascorbinsäure zur Versorgung des Foeten angesehen. Das Vitamin C spielt bei der Hormonproduktion der Placenta eine Rolle.

2. Bei ausreichend mit Vitamin C ernährten Tieren wird durch zusätzliche Ascorbinsäurebelastung keine Erhöhung des Vitamin-C-Gehaltes in den Organen festgestellt.

3. Die Organe Vitamin-C-frei ernährter Tiere können eine zeitlang von ihrem Vitamin-C-Gehalt die Funktion der innersekretorischen Organe aufrecht erhalten. Es treten aber bald Störungen in der innersekretorischen Leistungsfähigkeit dieser Organe auf.

Es ist nicht anzunehmen, daß im Körper von gewissen Organen Vitamin C bei Vitamin-C-freier Ernährung synthetisch hergestellt werden kann.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Oberarzt Dozent Dr. med. habil. H. Winkler für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung aussprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Karrer und Zehender: Helv. chim. Acta 16, 1933, 701
2. Tauber: Ergebnisse der Encymforschung, Bd. 7, 1938.
3. Bersin, Lauber, Naffziger: KliWo. 1937, 1272.
4. Purr: Biochem. J. 27, 1933 und J. 28, 1934.
5. von Euler: Ark. kem. Min. Geol. Sci., Bd. 42, 11, 1936.
6. Weidenhagen-Pa-ochung-Lu: Z. Wirtschaftsgruppe Zuckerindustrie 86, 240, 1936.
7. Kreitmaier: Z. Vitaminforschung 3, 2, 1934.
8. Demole und Ippen: Hoppe Seilers Z. 1935, 226, 235.
9. Yamanato: Hoppe Seilers Z. 234, 1936.
10. Stepp: KliWo 1922, 881 und 931.
11. Szent Györgyi: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 46, Kgr. 1934.
12. Giroud, Leblond: C. r. Soc. Paris 116, Nr. 22.
13. von Euler: Ark. kem. Mineral. Geol. 11, 1933, 1279.
14. L. Ley: Archiv für Gynäkologie 164, 1937.
15. Tonutti und Matzner: Z. f. mikroskopische anatomische Forschung 42, 1937.
16. Guggisberg: Schweiz. med. WoSchr. 1936, 1001.
17. Findlay: J. Path. a. Bakter. 26, 1923.
18. Wamoscher: Zeitschr. f. Hygiene 107, 1927, 240.
19. Massimello: Zeitschr. f. Vitaminforschung 2, 1933, 222.
20. Thaddea: KliWo. 16, 1937, 856.
21. Gagyi und Ujsaghi: KliWo. 36, 190.
22. Stepp und Schroeder: KliWo. 35, 147.
23. Wacholder und Uhlenbrock: Pflüg. Archiv, 1935, 236, 20.
24. Gaehtgens: KliWo. 37, 144.
25. Vogt: Münch. med. Wo. 1934, 791.
26. O'Hara und Hauck: J.-Nutrit. (Am.) 12, 1936, 413.
27. Baumann, Rappold: Z. Vitaminf. 6, 1937, 1.
28. Widenbauer und Kühner, Z. Vitaminf. 6, 1937, 50.
29. Jacobsen: Acta med. scand. 85, 1935, 419.
30. Zilva: Biochem. J. 29, 1935, 100.
31. Neuweiler: Archiv f. Gynäkologie 1936.
32. Caffier und Ammon: Zentralblatt für Gynäkologie 161, 1936, 388.
33. Rohmer, Bezssonoff und Stoerr: Nourisson 21, 1934, 350.
34. Plaut und Bülow: KliWo. 35, 276.
35. Moriquand und Schoen: C. R. Acad. Sci. 197, 1933, 203.
36. Neuweiler: Z. f. Vitaminf. 6, 1937, 75.
37. Gaehtgens: Med. Praxis, Bd. 24, 1937.
38. Tonutti: KliWo. 1937, 24, S. 861.
39. Lampa: Pfl. Archiv f. d. ges. Physiologie d. Menschen u. d. Tiere, 239, Bd. 3, 1937.
40. Neuweiler: KliWo. 1936, 854.
41. Wacholder: Hoppe Seiler Z. 231, 233, 234.
42. Fujita: Biochemische Z. 277, 284, 1935.
43. Malmberg und von Euler: Hoppe Seiler Z. 235, 1935.
44. Tauber: J. biolog. Chemie 108, 1935.
45. Tonutti und Plate: Archiv f. Gynäkologie 164, 1937, 2.
46. Demole und Reichsstein: Festschrift f. E. C. Barell. S. 107 (1936)

Lebenslauf.

Am 25. Februar 1915 wurde ich als Sohn des Revierförsters Kurt Köhler und dessen Ehefrau Emilie geb. Stahl in Kassel geboren. Ich besuchte die Volksschule zu Breitenbach am Herzberg und danach das Realgymnasium I zu Kassel, wo ich Ostern 1933 die Reifeprüfung bestand. Im S.-S. 1933 ging ich zur Universität Marburg und studierte von Anfang an Medizin. Nach dem 1. Semester legte ich an der hiesigen Oberrealschule meine Ergänzungprüfung in Latein ab. Am Ende des 2. Semesters bestand ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung. Im S.-S. 1935 unterbrach ich mein Studium und genügte meiner Arbeitsdienstpflicht. Zu Beginn des W.-S. 1935/36 kehrte ich nach Marburg zurück und bestand am Ende dieses Semesters den zweiten Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung. Das erste klinische Semester verbrachte ich in Heidelberg, das zweite und dritte in München. In den letzten zwei Semestern meines Studiums war ich wieder in Marburg immatrikuliert. Im November 1938 ließ ich mich in Marburg exmatrikulieren. Am 20. Mai 1939 bestand ich in Marburg das medizinische Staatsexamen mit gut.

Meine akademischen Lehrer waren:

Marburg: *Alverdes, Baumann, Becher, Claussen, Dittler, Foerster, Göppert, Gremels, Grüneisen, Grüter, Kehrer, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, Versé, Winkler, Zeiger.*

Heidelberg: *Kirschner, Schminke.*

München: *Borst, Brünings, Eymer, Kißkalt, Magnus, v. Pfaundler, Pöhlmann, Schittenhelm.*